

# Epidemiological studies into prodromes and risk factors for cognitive decline and dementia

## Citation for published version (APA):

Baars, M. A. E. (2009). Epidemiological studies into prodromes and risk factors for cognitive decline and dementia. Maastricht: NeuroPsych Publishers.

## Document status and date:

Published: 01/01/2009

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

The main aim of this thesis was to identify prodromes and risk factors for cognitive decline and dementia, in an epidemiological setting. The first part consisted of three chapters on defining this prodromal stage, on its stability and on neuropsychological profiles of dementia. The second part focused on health-related risk factors for cognitive decline and dementia, such as vascular disease and multimorbidity.

This summary gives an overview of the seven experimental chapters of this thesis. In *Chapter 2*, the predictive value of Mild Cognitive Impairment (MCI) for dementia is investigated. Several common definitions of MCI are compared with regard to sensitivity and specificity for dementia diagnosis. MCI predicted dementia best when defined according to a broad cognitive criterion, regardless of subjective complaints into account. The predictive value was never high, though, with a maximum sensitivity of 0.73. Age was found to be an important mediator of the predictive value of MCI for dementia. In old-old (70-84 years old) persons, sensitivity and positive predictive value were higher than in young-old (60-70 years old) individuals.

Since many MCI cases were found to not be diagnosed with dementia over a nine-year interval, *Chapter 3* studied stability of MCI for those individuals that did not develop dementia in those nine years. Three techniques of stability measurement were compared to test whether MCI can be viewed as a stable diagnostic entity. Results showed, that, regardless the stability definition used, at least forty percent of the baseline MCI cases reverted to normal cognitive functioning over a period of six years. Even after correcting for practice effects stability did not improve.

Both the predictive value for dementia and the stability of MCI were found to be low, therefore in *Chapter 4* we investigated the preclinical phase of dementia by focusing on neuropsychological test performance without using a fixed cut-off such as MCI. Dementia cases were found to show lower neuropsychological test performance, even up to nine years prior to diagnosis. In addition, performance showed increased decline over time, according to a domain-dependent decline pattern. Memory performance showed increased decline in the first test interval after baseline measurement and executive functioning in the second interval.

In the second part of this thesis health-related risk factors for cognitive decline and dementia were investigated, with a focus on vascular risk factors. In *Chapter 5*, we studied effects of migraine diagnosis and medication use on cognitive decline. Neuropsychological test results for migraineurs and controls were compared at baseline and over an interval of six years. Migraine diagnosis did not influence cognitive performance change over time, and nor did migraine medication use. We split up the medication use into use of specific migraine medication and use of NSAIDs, however, for both types of medication, no effects were found on cognitive performance or decline.

*Chapter 6* was aimed at testing the interaction between waist circumference and hypertension and the effect of this interaction on cognitive performance. In a different study such an interaction was found. We replicated this study in a larger sample and with a more complete set of cognitive tests available. However, we could not replicate the findings of the other study. No interaction effects between waist-circumference and hypertension on cognitive performance could be identified.

Effects of hypertension on cognitive performance were further explored in *Chapter 7*, in which we investigated effects of exposure to hypertension and type-II diabetes (NIDDM) on cognitive change over time. Apolipoprotein E (APOE) genotype was included as a co-variate as was use of anti-hypertensive medication. Persons with long-term untreated hypertension were found to show increased cognitive decline over time compared to healthy controls or compared to individuals with hypertension at only one measurement moment in time. NIDDM diagnosis caused cognitive performance to be lower compared to healthy controls, but no exposure effects for NIDDM were found. Effects of hypertension on cognitive decline were increased for persons with at least one APOE-e4 allele.

In *Chapter 8* risk of dementia diagnosis was studied for elderly individuals (75 years and older) with cognitive impairment, no dementia (CIND) and multimorbidity (having two or more chronic diseases). Multimorbidity resulted in a three-fold risk of dementia diagnosis in individuals with CIND. Vascular disease was the most common disease cluster present in these individuals (38% prevalence). The predictive value of multimorbidity for dementia in individuals with CIND did not depend on the number of diseases present.

The last chapter of this thesis, *Chapter 9*, provides a general discussion of the previous seven chapters and methodological considerations and implications of the studies are discussed.

Dit proefschrift heeft als hoofddoel het vinden van voorspellers en risicofactoren voor cognitieve achteruitgang en dementie. Cognitieve problemen, vooral geheugenklachten, komen bij heel veel ouderen voor. De vraag is of deze klachten een voorteken zijn voor dementie op een later tijdstip of dat er sprake is van gewone vergeetachtigheid. Om dit te kunnen vaststellen is het van belang te weten wat bepaalt in welke groep iemand zit en of iemand dus dementie gaat ontwikkelen of niet. In dit proefschrift zijn voorstadia van dementie en risicofactoren voor dementie en cognitieve achteruitgang onderzocht. Tenzij anders vermeld zijn de studies uitgevoerd binnen de Maastricht Aging Study (MAAS), een longitudinale studie naar determinanten van cognitieve veroudering (N=1823, leeftijd 24-84).

De achtergrond van dit onderzoek is besproken in *Hoofdstuk 1*, evenals de doelen van het proefschrift en de opzet ervan.

*Hoofdstuk 2* beschrijft de effecten van diagnostische criteria en leeftijd op de voorspellende waarde van Mild Cognitive Impairment (MCI) voor dementie. MCI is een fase tussen normaal cognitief functioneren en dementie, waarbij cognitie reeds is aangedaan maar er nog geen sprake is van substantiële interferentie in het dagelijks leven. In eerdere studies worden verschillende definities van MCI door elkaar gebruikt en wordt geen rekening gehouden met de leeftijd van de onderzoeksgroep. Deze studie toonde aan dat de voorspellende waarde van MCI voor dementie sterk afhangt van MCI definitie en leeftijd en dat dus met beide rekening dient te worden gehouden bij de interpretatie van deze voorspellende waarde. Overigens is de voorspellende waarde van MCI in alle gevallen, dus met welke definitie ook gebruikt wordt, laag te noemen.

*Hoofdstuk 3* ging verder op het voorgaande hoofdstuk en onderzocht de stabiliteit van MCI over tijd. Als de voorspellende waarde voor dementie laag is, wat gebeurt er dan met die mensen met MCI. Blijven ze stabiel? Of functioneren ze een aantal jaar later weer gewoon normaal? Deze studie heeft de stabiliteit van MCI over 6 jaar onderzocht op 3 verschillende manieren. Deze stabiliteit bleek laag te zijn, ook als werd gecorrigeerd voor oefeneffecten (waar neuropsychologische tests gevoelig voor zijn). Veel mensen met MCI scoorden 3 en 6 jaar later weer normaal op cognitie. De instabiliteit was het grootst tussen baseline en 3 jaar.

*Hoofdstuk 4* volgde de trajecten van cognitieve achteruitgang over tijd van mensen die gaan dementeren. De studie wijst uit dat we al negen jaar voor de diagnose Alzheimer kunnen voorspellen wie de ziekte krijgt en wie niet. Dit verschil is het duidelijkst voor geheugenprestatie. In het geval van vasculaire dementie is dit onderscheid ook te maken, maar gaat het niet zozeer om verlies van geheugenprestatie als wel om verlies van executief functioneren.

Vanaf hoofdstuk 5 behandelt dit proefschrift een aantal veel voorkomende, veelal vasculaire aandoeningen om te onderzoeken of deze als risicofactor voor dementie gelden.

*Hoofdstuk 5* gaat in op effecten van migraine op cognitieve achteruitgang over tijd. Migraine is een veel voorkomende vorm van hoofdpijn, die in eerdere studies werd gekoppeld aan witte stof afwijkingen in de hersenen. Studies over effecten op cognitie verschillen nogal in hun uitkomsten, variërend van geen effect tot een negatief effect en zelf een beschermend effect. Met behulp van Generalized Estimating Equations hebben we longitudinale effecten van migraine en het gebruik van migraine medicatie onderzocht. Migraine bleek geen effecten op cognitie te hebben en het gebruik van migraine medicatie ook niet.

Obesitas is een bekende oorzaak van hart- en vaatziekten en wordt in *Hoofdstuk 6* behandeld. In deze studie vonden wij geen effecten van obesitas, hoge bloeddruk en taille-omtrek op cognitie. Zowel op geheugen als op snelheid en executief functioneren werden dergelijke effecten niet gevonden. In deze studie is gebruik gemaakt van cognitie op een enkel meetmoment, omdat zij is uitgevoerd in respons op een eerdere studie die dergelijke effecten wel rapporteerde, en die zich ook baseerde op cross-sectionele data.

In *Hoofdstuk 7* onderzochten we de effecten van langdurige blootstelling aan hoge bloeddruk op cognitieve prestatie over tijd. De invloed van anti-hypertensiva gebruik, type-II diabetes en ApoE genotype op deze relatie is ook onderzocht. De studie wees uit, dat langdurige blootstelling aan onbehandelde hoge bloeddruk zorgt voor een toename in cognitieve achteruitgang over tijd, op het gebied van geheugen, snelheid en executief functioneren. Dit effect is groter voor mensen met het ApoE-e4 genotype. Type-II diabetes heeft een negatief op cognitie, maar dit effect is niet afhankelijk blootstellingduur. Cognitieve achteruitgang over tijd was minder worden door Proefpersonen die met anti-hypertensiva behandeld werden voor hun hoge bloeddruk lieten minder cognitieve achteruitgang over tijd zien.

*Hoofdstuk 8* is het resultaat van een onderzoek aan het Karolinska Instituut in Stockholm, Zweden. De prevalentie van multimorbiditeit, ofwel het hebben van meerdere ziekten, neemt toe met leeftijd. Aan de hand van gegevens van het Kungsholmen Project, een Zweedse longitudinale studie naar veroudering en dementie (N=1700, leeftijd 75-100), is onderzocht of mensen met multimorbiditeit meer kans hebben op dementie dan gezonde mensen. In een MCI groep bleek, dat mensen met multimorbiditeit een bijna drie keer zo grote kans hebben om dementie te ontwikkelen dan gezonde mensen. De meest voorkomende aandoeningen waren vasculaire ziekten, die veelal te behandelen zijn. Het succesvol behandelen van vasculaire ziekten kan de kans op dementie dus verkleinen.

In *Hoofdstuk 9* werden de hoofdstukken van dit proefschrift bediscussieerd, er werd ingegaan op de limitaties en sterke punten van de studies en er werden klinische implicaties en aanbevelingen voor verder onderzoek gegeven.